

**Eiweißzusammensetzung des Myokards
im Verlaufe der Herzhypertrophie
beim Kaninchen**

Norman E. Holland-Hull



Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor Professor Dr. Walter S e i t z

EIWEISSZUSAMMENSETZUNG DES MYOKARDS IM VERLAUFE

DER HERZHYPERTROPHIE BEIM KANINCHEN

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Norman E. Holland-Hull

aus

Los Angeles, California (USA)



1959

5349/60

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Priv.Dozent Dr. H. N o w y
Mitberichterstatter: Professor Dr. Walter S e i t z
Dekan: Professor Dr.med. Herbert S c h w i e g k

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.1959

Eiweißzusammensetzung des Myokards im Verlauf der Herzhypertrophie beim Kaninchen

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit zwei Fragen:

1) Wann beginnt die Herzhypertrophie nach künstlich gesetztem Aortenklappenfehler und wie lange dauert es bis zur vollen Ausbildung der Hypertrophie und 2) Wie verhalten sich die verschiedenen Eiweißfraktionen im Herzmuskel dabei. Einige Bemerkungen über die Entwicklung der Herzhypertrophie seien vorausgeschickt.

Nach dem heutigen Wissensstand scheint der Herzmuskelhypertrophie immer eine Dehnung der Kammerwand vorauszugehen. Der Anlaß dazu kann verschieden sein. Durch Aortenstenose, Aortenklappenfehler, einen hohen peripheren Widerstand u.a.m. kommt es zu einer vermehrten Restblutmenge und einem vergrößerten Schlagvolumen. Hierdurch wird die Kammerwand gedehnt. Bei der Dehnung der Herzfasern schließt sich eine erhöhte Energieproduktion an. Denn nach Starling ist die Energielieferung bei jedem Herzschlag eine einfache Funktion der Länge der Herzmuskelfasern. Durch diese Mehrproduktion an Kraft ist das Herz in der Lage, ein vergrößertes Schlagvolumen zu fördern. Es wirft sich die Frage auf, ob eine vermehrte Arbeitsleistung in ursächlichem Zusammenhang mit einer Hypertrophie des Herzens steht.

Hajdu und Beznak lehnen einen solchen Zusammenhang ab. In einem Versuch an hypophysektomierten Ratten mit künstlicher Aortenstenose konnten sie feststellen, daß die Herzmuskulatur trotz eines großen Arbeitsplus (50%) in geringem Maße atrophierte. Also eine Arbeitsmehrleistung ohne Hypertrophie. Die Atrophie des Herzens führen sie auf das Fehlen des Wachstumshormons der Hypophyse zurück.

Auch andere Autoren, wie Weizsäcker und Eysters und vor allem Bohnenkamp (zit. nach Hajdu und Beznak) sehen hierin keinen kausalen Zusammenhang. Nach Linzbach müssen zwei Bedingungen erfüllt sein, um eine Hypertrophie der Herzmuskelfasern zu veranlassen:

1) Eine Dehnung der Kammerwand und 2) eine damit verbundene coronare Mehrdurchblutung. Durch die Dehnung wird die Oberfläche der Herzmuskelfasern vergrößert und die erhöhte Blutversorgung erlaubt einen regeren Stoffwechsel.

Er konnte zeigen, daß die Anzahl der Herzmuskelfasern beim menschlichen Herzen konstant ist und daß es die Herzmuskelfasern sind, die durch eine Dicken- und Längenzunahme die eigentliche Hypertrophie ausmachen, eine Auffassung, die schon von Goldenberg und Tangel vertreten wurde.

Nach Auffassung von Albrecht nimmt der sarkoplasmatische Anteil stärker zu als die Myofibrillen. Nach Beobachtungen von Linzbach ist bei vielen Fasern je Flächeneinheit des Querschnittes die Anzahl der Myofibrillen verringert.

Büchner dagegen meint, daß der Ausbau des myofibrillären Apparates bevorzugt ausgebaut würde.

Ferner wird nach Linzbach jeder differentielle Wachstumschritt durch eine initiale Wasseraufnahme eingeleitet.

Linzbach, Krakower und Heino behaupten, daß das Wachstum der Herzmuskulatur ein diskontinuierlicher Vorgang sei, der in kleinsten Wachstumsquanten erfolge.

Nach Krakower und Heino beantwortet das Herz im täglichen Leben die unterschiedlichen Anforderungen mit einer fortwährenden Änderung seiner Masse.

Alle bisher genannten Autoren, mit Ausnahme von Albrecht, wie auch Hort in seinem Versuch mit durch tägliches Laufen trainierten Ratten, konnten im Tierexperiment einen Rückgang der Herzhypertrophie nach Wiederherstellung normaler Kreislaufzustände beobachten.

Natürlich spielen andere Faktoren eine große Rolle. Külbs fand bei jungen Tieren im Experiment eine stärkere Herzhypertrophie als älteren.

Hajdu und Beznak zeigten in eindrucksvoller Weise, daß bei hypophysektomierten Ratten mit künstlicher Aortenstenose keine Hypertrophie einsetzte. In einer anderen Versuchsreihe mit thyreoidektomierten Ratten, gleichfalls mit Aortenstenose, fanden sie die Hypertrophie der Herzmuskulatur viel weniger ausgeprägt als bei normalen Tieren.

Dies führen sie auf das Fehlen des Schilddrüsenhormons zurück, das die Herzmuskelempfindlichkeit gegenüber dem Wachstumshormon steigern soll. Auch die Dauer des Bestehens des Kreislaufhindernisses ist für das Ausmaß der Hypertrophie von ausschlaggebender Bedeutung.

Linzbach setzt die Grenze des benignen normalen Wachstums bei 500 Gramm an.

Bis dahin ist das Wachstum harmonisch und die urchinlichen Proportionen werden beibehalten. Bei weiter fortschreitendem Wachstum entsteht eine exzentrische Hypertrophie. Es kommt zu einer ungünstigen Verschiebung des Verhältnisses zwischen Kapillar- und Muskeloberfläche. Hierdurch sind die Bedingungen für eine Stoffwechselinsuffizienz und einen Sauerstoffmangel gegeben. Bei fortschreitender Stoffwechselinsuffizienz bzw. chronischem Sauerstoffmangel gehen die weniger gut versorgten Herzmuskelfasern zugrunde, die übriggebliebenen, mit Blut besser versorgten Muskelfasern sind einer lokalen Dehnung ausgesetzt, sie hypertrophieren. Hierdurch kommt es zu einer Gefügeverschiebung der Herzmuskelfasern. Dies wird von Linzbach als exzentrische Hypertrophie bzw. Gefügedilatation bezeichnet. Schreitet dieser Prozeß länger fort, so wird die optimale Faserdicke überschritten und es treten Disharmonien des Stoffwechsels auf, die zur strukturellen bzw. funktionellen Insuffizienz der Herzmuskelfasern führen können.

Bei einer Zunahme der Muskelmasse liegt der Gedanke nahe, daß die verschiedenen Eiweißfraktionen mit den morphologischen Veränderungen im Herzmuskel auch eine Änderung in ihrer Zusammensetzung und Menge erfahren. In einer Teamarbeit untersuchten Nowy, Frings und Tenderich die Eiweißzusammensetzung bei voll ausgebildeter Herzhypertrophie nach künstlich gesetztem Aortenklappenfehler beim Kaninchen. Die folgenden Fraktionen wurden untersucht:

- 1) Gesamteiweiß
- 2) unlösliches Eiweiß
- 3) lösliches Eiweiß
- 4) Actomyosin
- 5) lösliches nicht kontraktiles Eiweiß

Aus ihren Ergebnissen ging hervor, daß das Gesamteiweiß im hypertrophen Kaninchenherzen von Normalwerten nicht abwich. Der Actomyosinanteil der hypertrophierten Tierherzen war jedoch signifikant erhöht und zwar auf Kosten des nicht kontraktilen Eiweißanteils.

Über den tatsächlichen Beginn der Herzmuskelhypertrophie und die Zeitspanne bis zur vollen Ausbildung derselben ist nicht sehr viel berichtet worden. Die Arbeiten, die über das Thema vorliegen, zeigen unterschiedliche Ergebnisse. Das mag wohl daran liegen, daß die verschiedenen Autoren nicht mit gleichen Tieren gearbeitet haben und daß die Versuchsbedingungen selbst sehr unterschiedlich waren.

Beznak und Hajdu drosselten bei Ratten die Aorta unter dem Zwerchfell und beobachteten nach 5 Tagen eine fast 50%ige Herzhypertrophie. Bei einer anderen Versuchsreihe unter den selben Bedingungen konnten sie schon nach 2 Tagen eine 14%ige Herzhypertrophie erzeugen.

Grandjean ließ ausgewachsene Ratten einmal am Tage bis zur Erschöpfung schwimmen. Nach 10 Tagen sah er eine Herzhypertrophie von etwa 60%.

Krakower und Heino fütterten Küken mit 6% Kochsalzdiät über 9 Stunden und erzielten am 2. Versuchstag eine 24%ige Hypertrophie. Bei ihrem Experiment stellten sie eine Wachstumskurve auf, die bis zum 4. Tag wieder auf 4,9% abfiel, danach auf 27,5% am 9. Tage anstieg und schließlich auf etwa derselben Höhe blieb.

Hort ließ ausgewachsene Ratten zweimal täglich in einer Trommel laufen. Dieses Training dauerte 50 Tage. Die Ratten liefen nie bis zur Erschöpfung. Unter diesen Bedingungen war die Herzhypertrophie erst nach 3-4 Wochen voll ausgebildet. Bei allen diesen Versuchen an Kleintieren ist zu bedenken, daß die Stoffwechselvorgänge zum Beispiel bei der Ratte viel rascher ablaufen als bei großen Tieren.

Bei Menschen ist die Entwicklung der Herzhypertrophie viel schwieriger zu verfolgen. Linzbach (zit. nach Hort) meint, daß das menschliche Herz mindestens 2-3 Wochen bis zur Entwicklung einer Herzhypertrophie brauche. Diese Beobachtung wurde in einem Nephritis-Lazarett gemacht.

In dieser Arbeit, die eine Teamarbeit ist, haben wir uns zwei Aufgaben gestellt:

- 1) Wie lange dauert die volle Ausbildung der Herzhypertrophie beim Kaninchen nach Setzung eines künstlichen Aortenklappenfehlers?
- 2) Wie verhalten sich die verschiedenen Eiweißfraktionen dabei?

METHODEN

1. Die Operation

Bei unseren Versuchen wurden gesunde männliche Kaninchen verwendet, denen operativ eine Aorteninsuffizienz gesetzt wurde. Als Kontrolltiere wurden ebenfalls gesunde männliche Kaninchen untersucht.

Zur Narkose der Tiere benutzten wir eine 20%ige Urethanlösung und zwar etwa 3 ccm pro kg Körpergewicht.

Zu Beginn der Operation wird zunächst ein Kontroll-EKG aufgenommen. Die vordere Halspartie wird bis zum Brustbein reasiiert und anschließend desinfiziert. Die rechte Carotis wird nun freigelegt und in einer Länge von

etwa 2 cm präpariert. Danach werden Haldefäden angelegt. Anschließend Druckmessung durch eine Kanüle Nr. 1. Caudal und cranial wird nun das Gefäß abgeklemmt und der Perforator durch einen Einschnitt eingeführt.

Er ist ca. 2 mm dick und 15 cm lang. Er dient gleichzeitig zur Klappenperforation, da die Spitze gezahnt ist, und zur Druckmessung, indem das distale Kanülenende mit einem elektrischen Druckwandler (Statham P 23A) verbunden wird. In der Kanüle liegt ein Mandarin, der selber stumpf, die Spitze ein wenig überragt. Ist die Klappenegend erreicht, so wird der Obturator entfernt und bei gleichzeitiger Druckmessung die Kanüle weiter vorgeschoben. Die Druckkurve erscheint fortlaufend am Schirm eines Kathodenstrahlenoscillographen, so dass die Lage der Kanülenspitze ständig kontrolliert werden kann.

Nach Erreichen der Ventrikelhöhle wird das Instrument in die Aorta zurückgezogen und am Verhalten des diastolischen Druckes der Erfolg des Eingriffes beurteilt. Ist beim ersten Eingang keine Klappe verletzt worden, wird die Prozedur wiederholt.

Druckkurven werden registriert: a) bei Lage der Kanülenspitze in der Carotis b) im linken Ventrikel c) während des Zurückziehens der Kanüle in die Aorta und d) in der Carotis nach Klappenperforation.

Der Perfortor wird herausgenommen, das Gefäß cranial und distal ligiert. Die Tiere bekommen 2 Tage nach der Operation 250,000 I.E. Penicillin pro Tag. Die Tiere erholen sich meist schnell und die Operationsmortalität ist fast gleich null. Die Herzen wurden nach 1 Woche, nach 2 Wochen und nach 3 Wochen untersucht. Vor der Tötung ebenfalls Urethannarkose und Druckmessung in der linken bzw. rechten Carotis mit Kanüle Nr. 1.

2. Die Aufarbeitung des Herzens

Zunächst werden die Kaninchen gewogen und dann mit Urethanlösung (20%, 3 ccm pro kg Körpergewicht) narkotisiert.

Die vordere Halsparite wird, wie oben beschrieben, geöffnet und der Blutdruck bestimmt. Dann wird ein Elektrokardiogramm aufgenommen und der Brustkorb geöffnet. Das Herz wird herausgenommen und mittels einer in der Aorta befestigten Kanüle so lange durchspült, bis die letzten Blutreste ausgeschwemmt sind. Die Spülflüssigkeit besteht aus Tyrodelösung von etwa 30° C und einem Zusatz von 0,2% Glukoselösung. Die Herzen schlagen nach Isolierung noch einige Zeit weiter.

Das Herz wird von der Aorta getrennt und die Oberfläche mit Filterpapier abgetrocknet. Dann wird es, in der Regel noch kräftig schlagend, auf mit Filterpapier abgedeckten Seesand gelegt und sofort mit einem in flüßigem Stickstoff auf -200° gekühlten Spieß durchbohrt. Sofort darauf wird das ganze Herz in flüßigen Stickstoff getaucht, durchgefroren und bis zur Aufarbeitung auf Trockeneis konserviert.

Der Spieß besteht aus einem Griff, einem Stiel und einem Kopf, an dem im Abstand von ca. 2 mm etwa 150 nebeneinanderstehende N adeln angebracht worden sind.

Auf diese Art und Weise wird das Herz sehr schnell und tief unterkühlt, so daß chemische Veränderungen post mortem weitgehend verhindert werden können.

Dann wird das Herz so lange erwärmt, bis ein Schneiden möglich ist. Vorhöfe, rechter Ventrikel und linker Ventrikel mit Septum werden getrennt gewogen. Zur chemischen Verarbeitung wird nur der linke Ventrikel mit Septum genommen.

3. Die Eiweißtrennung

a) Fraktion AI gleich Gesamt N

ca. 200 mg Muskeln werden in einen Kjeldahlkolben überführt und verascht.

b) Fraktion AII gleich Anorg. N

ca. 200 mg fein zerschnittenen Herzmuskels werden in einem Potter-Homogenisator mit 7,5 ccm Weberlösung solange homogenisiert, bis keine Muskelreste mehr sedimentieren. Dies dauert etwa 5 Minuten. Der Homogenisator wird während dieser Zeit mit Eis gekühlt.

Der Inhalt wird dann in ein anderes Glas umgefüllt. Dann wird der Homogenisator mit 7,5 ccm 0,6 Mol. KCL plus ATP nachgespült. Diese Spülflüssigkeit wird auch in das Glas getan, und das Ganze wird 24 Stunden zur Extraktion im Kühlschrank gelagert. (Die 0,6 Mol KCL-Lösung plus ATP muß jedesmal frisch hergestellt werden. 70 ccm 0,6 Mol KCL plus 20 mg ATP-Dinatrium Adenosin-5-tripnosphat. Die Lösungen müssen eisgekühlt sein.)

Nach 25 Stunden Extraktion wird die Fraktion AII mit 10 ccm 40%iger Trichloressigsäure enteiweißt. Nachdem die 10 ccm hinzugefügt worden sind, wird das Ganze eine halbe Stunde im Eisschrank gelagert und dann in einen Kjeldahlkolben abfiltriert., und anschließend verascht.

(AI Fraktion -N) minus (AII Fraktion-N) mal 6,25 gleich Gesamteiweiß.

$$\frac{x \text{ ccm (AI)} \text{ mal } 1,4 \text{ mal } 1000}{y \text{ Gramm Einwaage}} = N \text{ (AI)}$$

$$\frac{x \text{ ccm (AII)} \text{ mal } 1,4 \text{ mal } 10000}{z \text{ Gramm Einwaage}} = N \text{ (AII)}$$

c) Fraktion B gleich gesamtlösliches Eiweiß

ca. 1500 mg fein zerschnittenen Herzmuskels werden mit 10,5 ccm Weber-Lösung homogenisiert und dann der Homogenisator mit 10,5 ccm 0,6 Mol KCL plus ATP (Konzentration wie oben hergestellt) nachgespült. Dieser Ansatz bleibt 24 Stunden zur Extraktion im Eisschrank.

Nach 24 Stunden wird die Lösung mit 0,6 Mol KCL-Lösung auf 47 ccm gebracht. Es bleibt manchmal eine Fettschicht an der Oberfläche, die mit einer Kapillare abgesaugt werden muß. Zunächst wird der Bodensatz bei ca. 3000 Touren 15 Minuten abzentrifugiert, der Überstand wird dann in die Becher der Kältezentrifuge übergeführt und 30 Minuten bei 17.000 Touren zentrifugiert. Eine evtl. Fettschicht muß auch hier wieder abgesaugt werden.

Von der klaren Lösung werden 2 mal 10 ccm zur dritten Kjeldahlbestimmung benutzt. Diese Bestimmung ergibt den Stickstoff des gesamtlöslichen Eiweißes.

(N der Fraktion B) minus (N der Fraktion AII) mal 6,25 ergibt das gesamtlösliche Eiweiß.

1500 mg sind in 47 ccm enthalten, in 10 ccm sind 312,7 mg enthalten.

$$\frac{x \text{ ccm mal } 1,4 \text{ mal } 1000}{312,7 \text{ mg}} = \text{N der Fraktion B}$$

d) Fraktion C gleich Actomyosin

Von den restlichen ca 22 ccm des 24 Stundenextraktes werden zwei-mal je 10 ccm zur Actomyosinbestimmung verwandt. Je 10 ccm werden mit Eisaquabidest auf 50 ccm verdünnt und wenn nötig mit 0,5 n Essigsäure auf ein ph von 6,8 gebracht. Das Actomyosin wird dann im ganzen Glas als Trübung sichtbar. Das Zentrifugenglas wird gleichzeitig von außen gekühlt. Dann wird es 10 Minuten bei 3000 Touren zentrifugiert. Der Niederschlag wird 1 mal mit Eisaquabidest gewaschen. Der gallertartige Rückstand wird mit etwa 4 ccm 2 Mol KCL-Lösung gelöst, und mittels eines Trichters in einen Kjeldahlkolben überführt. Dann wird noch zweimal mit je 2 ccm dieser Lösung nachgespült. Die Spülflüssigkeit wird ebenfalls in den Kjeldahlkolben überführt. Das Ganze wird dann verascht.

(N der Fraktion C) mal 6,25 ergibt Actomyosin

$$\frac{x \text{ ccm mal } 1,4 \text{ mal } 1000}{312,7 \text{ mg}} = \text{N der Fraktion C}$$

Zusammensetzung der Lösungen

1) Weber-Lösung	0,6 Mol KCL	44,730
	0,04 Mol NaHCO_3	3,360 G/Liter
	0,01 Mol Na_2CO_3	1,060
2) 0,6 Mol KCL-Lösung		44,730 G/Liter
3) 2 Mol KCL-Lösung		149,10 G/Liter
4) Trichloressigsäure		40%

Die Eiweißbestimmung nach Kjeldahl

Das zu untersuchende Material wird in einen Kjeldahlkolben gegeben und etwa 2 Gramm Selengemisch werden als Katalysator hinzugefügt. Danach werden 3 ccm konz. H_2SO_4 hinzugegeben. Zum Veraschen des Materials wird der Kolben solange durch eine Gasflamme erhitzt, bis sich der Inhalt in eine durchsichtige, leicht grünliche Flüssigkeit verwandelt hat. Je nach Flüssigkeitsmenge und Salzgehalt dauert dies von 30 Minuten bis zu zwei Stunden.

Nach der Veraschung läßt man den Inhalt der Kolben im Eisschrank kristallisieren. Sie werden bis zum Übertreiben im Eisschrank gelagert.

Dann werden etwa 10 ccm Aquabidest hinzugetan. Der Kolben ist nun zum Übertreiben fertig.

Der Destillierkolben der Kjeldahlanlage, in dem sich leicht angesäuertes Aquabidest plus Methylorange befindet, wird zum Kochen gebracht. Am anderen Ende der Anlage befindet sich die Vorlage, die genau 10 ccm n/10 HCL mit 6 Gtt. Rest-N-indikator enthält.

In den Kjeldahlkolben gießt man nun 10ccm 30% NaOH (pro analysi) und hängt ihn sofort an die Anlage an.

Es wird 10 Minuten überdestilliert und dann noch 3 Minuten nachdestilliert. Titriert wird gegen n/10 NaOH. Die n/10 NaOH und die n/10 HCL müssen sehr genau gemessen werden.

ab. Ia Normale Kontrolltiere

Tier Nr.	Tierge- wicht kg	Herz- gewicht g	Ventrikel- gewicht g	Li. Ventr. + Septum	Herz Tier g/kg	Carotisdruck-Ampl. mm/Hg nach Op. bei Sek.
3	3,770	9,80	7,60		2,60	
4	3,900	9,60	7,90		2,45	
5	4,100	9,00	7,60		2,20	
7	2,800	7,45	6,50		3,00	
8	2,600	8,70	7,50		3,30	
9	3,790	9,57	7,55		2,50	
10	2,600	5,65	4,67		2,15	
11	3,150	6,49	5,22		2,05	
101	4,550	10,16	8,88		2,23	
102	3,300	9,24	7,10		2,80	
103	3,000	6,22	4,60		2,07	
Mittel	3,400	8,60	7,00	5,23 ^{*)}	2,50	

ab. Ib Normaltiere: Eiweißwerte in Prozent des Frischgewichtes

Tier Nr.	Gesamt- Eiweiß	lösliches Eiweiß	Acto- myosin	lösliches nicht contr. Eiweiß	unlösliches Eiweiß	Actomyosin- halt in mg.
3	11,30	6,52	2,09	4,43	4,78	
4	12,29	6,92	2,40	4,52	5,37	
5	11,04	5,92	2,62	3,30	5,12	
7	11,20	7,43	3,01	4,42	3,77	
8	11,30	6,70	1,99	4,71	4,60	
9	12,84	6,82	2,43	4,39	6,02	
10	14,71	8,30	2,57	5,73	6,41	
11	14,85	8,01	2,62	5,39	6,84	
101	10,94	6,91	2,88	4,03	4,03	
102	14,44	6,34	2,62	3,72	8,10	
103	12,32	7,13	2,87	4,26	5,19	
Mittel	12,62	6,88	2,51	4,36	5,74	131

*) Berechneter Wert aus Nowy, Frings: Zeitschr. Experimenteller Medizin
im Druck

Tabelle 2a Versuchstiere nach 1 Woche

Tier Nr.	Tier - gewicht kg	Herz- gewicht g	Ventrikel- gewicht g	Li.Vent. + Sept.	Herz Tier g/kg	Carotisdruk-Ampl. nach Op. bei Sekt. mm/Hg	
334	3,500	8,89	7,76	5,99	2,54	46	44
335	2,740	8,79	7,23	6,73	3,21	(31)	31
336	2,860	9,42	7,67	6,44	3,30	54	41
338	2,550	8,20	6,89	5,76	3,22	44	37
340	3,320	8,39	7,38	5,76	2,53	53	51
344	2,700	7,73	6,96	5,97	2,86	47	50
348	2,990	7,66	6,80	5,74	2,56	37	50
351	3,000	9,88	8,31	6,83	3,30	40	--
Mittel	2,958	8,62	7,38	6,13	2,94	44	44.4

Tabelle 2b Versuchstiere nach 1 Woche

Eiweißwerte in Prozent des Frischgewichts

Tier Nr.	Gesamt- Eiweiß	lösliches Eiweiß	Acto- myosin	lösliches nicht contr. Eiweiß	unlösliches Eiweiß	Actomyosin Gehalt +) in mg
334	12,53	7,42	2,70	4,72	5,11	1,61
335	12,18	6,78	2,60	4,18	5,40	1,75
336	11,34	6,49	2,54	3,95	4,85	164
338	11,32	6,79	2,66	4,13	4,53	153
340	11,07	6,02	2,49	3,53	5,05	143
344	11,35	6,54	1,95	4,59	4,81	117
348	12,19	6,25	2,93	3,32	5,94	168
351	12,78	7,18	2,76	4,42	5,60	189
Mittel	11,85	6,68	2,58	4,11	5,16	159

+) li-Vetr. (Ventrikel - freie Wand des re Ventrikels)

Tabelle 3a: Versuchstiere nach 2 Wochen

Tier Nr.	Tier- gewicht kg	Herz- gewicht g	Ventrikel- gewicht g	Li.Vent. + Sept.	Herz Tier g/kg	Carotisdruck-Amplit. nach Op. bei Sekt. mm/Hg
341	3,120	10,01	8,89	7,16	3,21	53
339	2,875	8,61	7,86	6,32	3,00	42
343	2,940	8,85	7,18	6,04	3,01	44
349	3,130	10,45	9,21	7,51	3,34	54
352	3,350	8,81	7,75	5,69	2,63	39
353	3,580	16,78	13,58	10,80	4,69	43
369	3,400	10,40	8,92	7,79	3,06	31
372	3,360	12,16	10,16	8,32	3,62	37
373	2,780	9,00	8,11	6,91	3,24	45
Mittel	3,170	10,56	9,08	7,39	3,31	43
						36,9

Tabelle 3b: Versuchstiere nach 2 Wochen

Eiweißwerte in Prozent des Frischgewichtes

Tier Nr.	Gesamt- Eiweiß	lösliches- Eiweiß	Acto- myosin	lösliches nichtcontr. Eiweiß	unlösliches Eiweiß	Actomyosin- gehalt in mg
341	11,57	6,15	3,08	3,07	5,42	219
339	11,78	6,40	2,65	3,75	5,38	167
343	12,59	6,96	2,83	4,13	5,63	171
349	11,73	7,23	2,91	4,32	4,50	218
352	12,41	7,37	2,90	4,47	5,04	165
353	12,69	6,67	2,77	3,90	6,02	299
369	11,59	6,84	2,72	4,12	4,75	212
372	11,07	6,45	2,63	3,82	4,62	219
373	11,48	6,81	2,84	3,97	4,67	196
Mittel	11,87	6,76	2,82	3,95	5,12	208

Tabelle 4a: Versuchstiere nach 3 Wochen

Tier Nr.	Tier- gewicht kg	Herz- gewicht g	Ventrikel- gewicht g	Li.Vent. Sept.	Herz Tier g/kg	Carotisdruk-Amplit. mm/Hg	
						nach Op.	bei Sect.
342	3,550	16,74	13,89	11,40	4,71	39	47
347	3,550	17,78	15,47	11,59	5,00	35	45
350	3,230	12,86	10,86	9,74	3,98	59	52
355	3,780	13,20	11,80	10,05	3,49	37	40
356	3,260	10,87	10,10	7,74	3,34	35	32
357	3,760	17,18	14,18	10,48	4,57	36	44
359	3,300	12,41	11,02	8,88	3,76	40	46
360	3,860	14,64	12,28	9,73	3,79	48	53
362	2,920	10,92	9,81	8,23	3,74	44	46
Mittel	3,470	14,07	12,14	9,76	4,04	41,5	45,0

Tabelle 4b: Versuchstiere nach 3 Wochen

Eiweißwerte in Prozent des Frischgewichtes

Tier Nr.	Gesamt- Eiweiß	lösliches- Eiweiß	Acto- myosin	lösliches nicht contr. Eiweiß	unlösliches Eiweiß	Actomyosin- gehalt in mg
342	11,97	7,42	3,04	4,38	4,55	347
347	11,68	5,95	2,75	3,20	5,73	319
350	12,12	7,00	3,01	3,99	5,12	293
355	11,86	6,86	3,17	3,69	5,00	319
356	12,06	6,52	2,54	3,98	5,54	197
357	11,42	7,26	3,11	4,15	4,16	326
359	13,66	7,08	3,21	3,87	6,58	285
360	13,56	7,80	3,11	4,69	5,76	303
362	12,00	6,42	2,69	3,73	5,58	215
Mittel	12,25	6,92	2,96	3,96	5,34	289

Tabelle 5a: Versuchstiere nach 4 Wochen

Tier Nr.	Tier- gewicht kg	Herz- gewicht g	Ventrikel- gewicht g	Li.Vent. + Sept.	Herz Tier g/kg	Carotisdruck-Amplit. mm/Hg nach Op. bei Sekt.
311	4,150	13,95	11,24	9,38	3,35	62 45
312	3,800	11,31	8,30	6,68	2,98	50 54
313	3,800	11,46	9,28	7,26	3,02	35 55
314	4,100	21,23	17,96	14,37	5,18	45 55
315	3,750	13,86	10,99	8,97	3,70	51 50
316	4,250	10,59	8,85	7,29	2,50	42 58
Mittel	3,980	13,74	11,20	8,98	3,46	47,5 53

Tabelle 5b: Versuchstiere nach 4 Wochen

Eiweißwerte in Prozent des Frischgewichtes

Tier Nr.	Gesamt- Eiweiß	lösliches- Eiweiß	Acto- myosin	lösliches nicht contr. Eiweiß	unlösliches Eiweiß	Actomyosin- gehalt in mg
311	13,39	7,64	3,28	4,36	5,75	308
312	12,21	6,73	3,14	3,59	5,48	210
313	11,52	5,88	3,59	2,29	5,64	261
314	11,15	6,75	2,34	4,41	4,40	336
315	12,25	7,04	3,92	3,12	5,21	352
316	11,78	6,79	3,89	2,90	4,99	284
Mittel	12,05	6,82	3,36	3,46	5,23	294

Tabelle 6a: Versuchstiere nach 24 Wochen

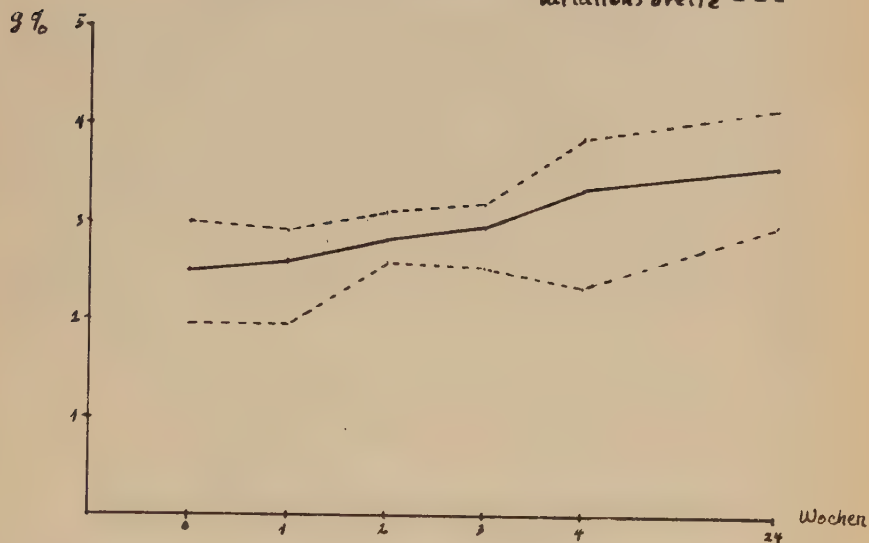
Tier Nr.	Tier- gewicht kg	Herz- gewicht g	Ventrikel- gewicht g	Li.Vent. + Sept. g	Herz Tier g/kg	Carotisdruck-Amplit. mm/Hg nach Op. bei Sekt.	
235	4,320	12,20	10,57	9,33	2,82	--	48
237	3,550	10,03	8,71	7,02	2,82	--	33
238	3,600	9,75	8,43	6,38	2,70	--	46
248	4,300	16,17	13,99	11,04	3,76	(33)	48
249	4,800	15,31	12,55	10,01	3,19	(29)	37
250	4,250	11,88	9,81	8,36	2,80	46	--
279	4,300	16,37	13,89	10,85	3,80	(31)	34
267	4,100	17,80	16,18	12,30	4,25	(37)	(59)
258	4,910	25,19	20,27	16,82	5,10	(23)	(92)
259	4,200	12,31	10,41	7,91	2,93	(37)	47
Mittel	4,233	14,70	12,48	10,00	3,42	33,7	49,4

Tabelle 6b: Versuchstiere nach 24 Wochen

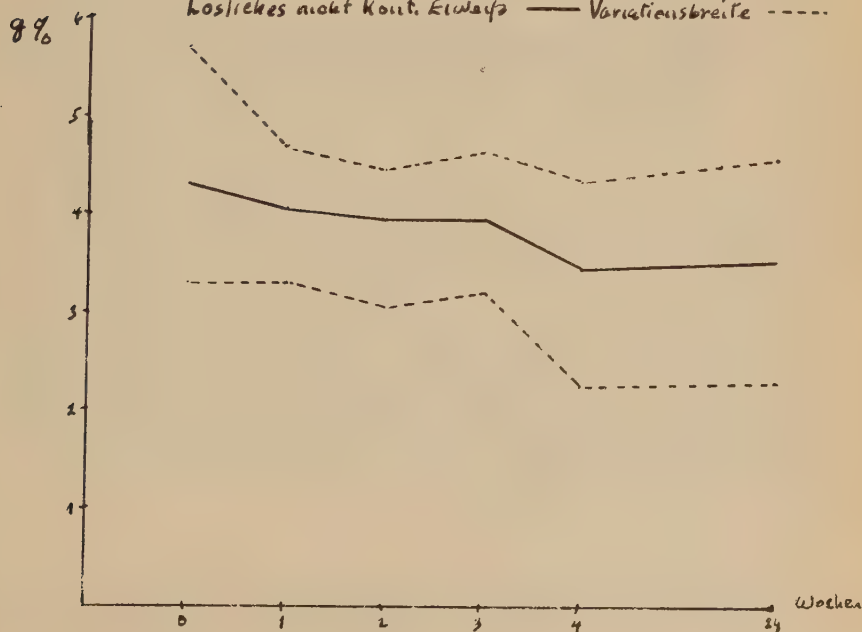
Eiweißwerte in Prozent des Frischgewichtes

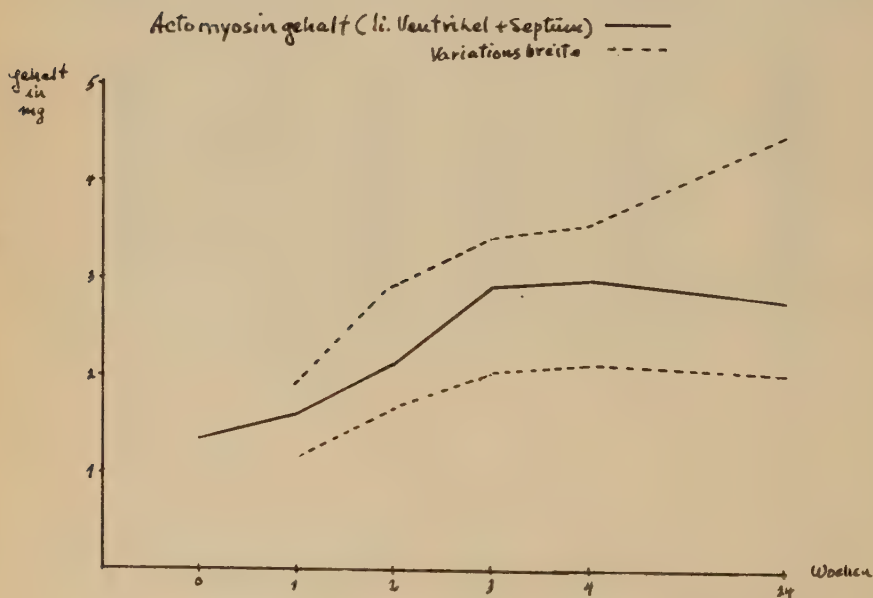
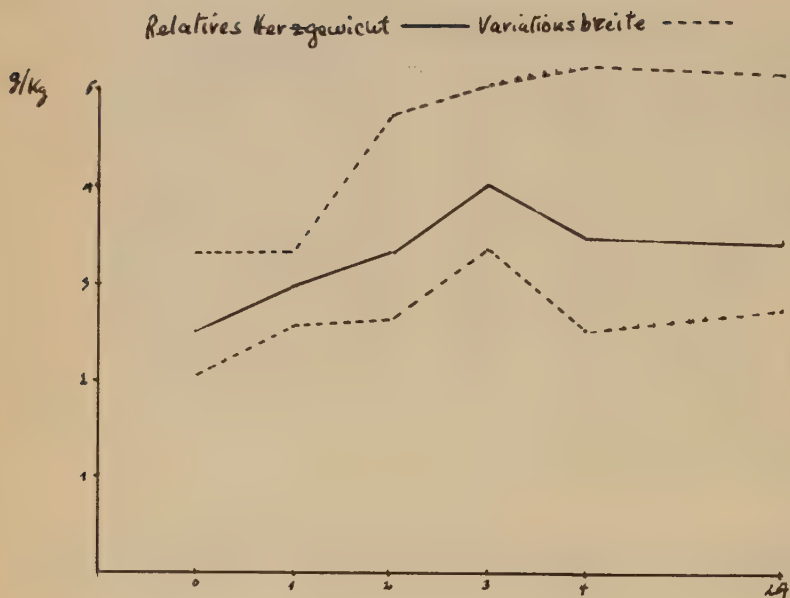
Tier Nr.	Gesamt- Eiweiß	lösliches- Eiweiß	Acto- myosin	lösliches nicht contr. Eiweiß	unlösliches Eiweiß	Actomyosin- gehalt in mg
235	14,02	7,62	3,41	3,21	6,40	274
237	15,36	8,08	3,27	4,81	12,09	215
238	14,65	7,65	3,14	4,51	7,00	203
248	14,99	6,62	4,17	2,45	8,37	265
249	14,50	7,57	3,93	3,64	6,93	255
250	14,21	6,95	3,65	3,30	7,26	229
279	12,34	7,31	3,01	4,30	5,03	361
267	12,51	7,50	3,72	3,78	5,01	331
258	13,15	6,76	3,78	2,98	6,39	445
259	12,34	7,32	3,86	3,46	5,02	205
Mittel	13,81	7,35	3,59	3,54	6,95	278

Actomyosin in Prozent des Frischgewichts —
Variationsbreite - - -



Lösliches nicht kont. Eiweiß — Variationsbreite - - -





DISKUSSION

Um Auskunft über den zeitlichen Ablauf der Herzhypertrophie zu gewinnen, untersuchten wir in 3 Versuchsreihen 26 männliche Kaninchen. Die Versuche verliefen jeweils über 1,2, und 3 Wochen. Zur Ergänzung dieser Arbeit wurden die Ergebnisse aus einer Untersuchung, der "Proteinzusammensetzung des Myokards bei experimenteller Herzhypertrophie", von Nowy, Frings, Walcher und Tenderich herangezogen. Die Ergebnisse einer Untersuchung von Kaninchen mit artifizieller Herzhypertrophie in der vierten Woche wurden unveröffentlichten Versuchen entnommen.

Die folgenden Eiweißfraktionen wurden untersucht:

Gesamteiweiß

lösliches Eiweiß

Actomyosin

lösliches nicht kont. Eiweiß (errechnet)

unlösliches Eiweiß (errechnet)

Die Tiere wurden vor der Tötung gewogen. Das Herz wurde vor der Aufarbeitung zerlegt und gewogen.

Die Blutdruckamplitude wurde nach der Operation und bei der Sektion gemessen.

Die Ergebnisse wurden in 12 Tabellen und 4 Kurven zur Darstellung gebracht.

Aus der Betrachtung der Kurven läßt sich folgendes feststellen: der Gehalt an Actomyosin steigt bis zur dritten Woche steil an. Von der dritten bis vierten Woche steigen die Werte nur wenig an. Von der vierten bis zur 24. Woche beobachtet man keinen weiteren Anstieg.

Das lösliche nicht kontraktile Eiweiß fällt allmählich ab bis zur dritten Woche, um von der dritten bis vierten Woche etwas steiler abzufallen. Von der vierten bis zur 24. Woche wird die Kurve ziemlich flach und erfährt keine wesentliche Änderung.

Das Actomyosin, gemessen in Prozenten des Frischgewichtes steigt langsam von der ersten bis zur dritten Woche an. Von der dritten bis vierten Woche ist der Anstieg am steilsten. Von der vierten Woche bis zur 24. Woche steigen die Werte nur langsam an.

Das relative Herzgewicht steigt ziemlich steil bis zur dritten an, fällt von der dritten bis zur vierten Woche leicht ab und von der vierten bis zur 24. Woche ändert sich das Gewicht kaum.

Aus den Tabellen geht hervor, daß sich die Gesamteiweißkonzentration bei keiner von den Versuchsreihen wesentlich geändert hat.

Trotzdem haben zwei wichtige Eiweißfraktionen eine Verschiebung unter sich erfahren. Der Gehalt an Actomyosin hat zugenommen und zwar auf Kosten der löslich nicht kontraktilen Eiweißfraktion. Letztere Fraktion besteht hauptsächlich aus Enzymen.

Diese Ergebnisse bestätigen die von Nowy, Frings und Mitarbeitern gemachte Mitteilung, daß der kontraktile Apparat im hypertrophischen Myokard auf Kosten der nicht kontraktilen Sarkoplasmaproteine bevorzugt ausgebaut wird. Es ist denkbar, daß sich die Abnahme der Enzymproteine später in Disharmonien des Myokardstoffwechsels auswirken könnte.

Die Tatsache, daß das relative Herzgewicht von der dritten bis vierten Woche bis etwa auf die Höhe der zweiten Woche abfällt, läßt sich nicht genau erklären. Manche Autoren, wie Linzbach, Krakower und Keino, glauben an eine initiale überschüssige Wasseraufnahme in dem hypertrophierenden Muskel, die dann später dem Anbau von myogenen Komponenten wieder Platz macht. Diese Annahme ist verlockend, bedarf aber der weiteren Klärung. Wahrscheinlich ist die Ursache im Verhalten des Tiergewichtes zu suchen, das in den ersten Wochen nach der Operation weniger ansteigen dürfte als später.

Im Rahmen unserer Untersuchung über den zeitlichen Ablauf der Hypertrophie des Kaninchenmyokards kamen wir zu den folgenden Feststellungen: die Entwicklung der Myokardhypertrophie hat den größten Teil ihres Ausmaßes etwa in der vierten Woche erreicht. Bis zu diesem Zeitpunkt scheint die Einstellung auf das neue Arbeitsniveau weitgehend abgeschlossen zu sein.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden in drei Versuchsreihen 26 Kaninchenherzen chemisch untersucht.

Den Tieren wurde operativ in Urethannarkose von der rechten Carotis aus ein künstlicher Aortenklappenfehler gesetzt.

Die Carotisdruck-Aplitude wurde nach der Operation und bei der Sektion gemessen. In der ersten Versuchsreihe lebten die Tiere eine Woche lang nach Setzung des Klappenfehlers.

In der zweiten Reihe wurden sie nach 2 Wochen, in der dritten nach 3 Wochen getötet und untersucht.

Es konnte festgestellt werden, daß das Gesamteiweiß keine mengenmäßige Änderung infolge der Hypertrophie des Myokards erfährt.

Der Anteil an Actomyosin, dem kontraktile Protein, nimmt jedoch auf Kosten der löslich nicht kontraktile Sarkoplasmaproteine zu.

Der Ablauf der Herzhypertrophie beim Kaninchen ist in der vierten Woche weitgehend abgeschlossen.

L I T E R A T U R

- A L B R E C H T, E: Der Herzmuskel und seine Bedeutung für
Physiologie, Pathologie und Klinik des
Herzens. Berlin (1903)
- B Ü C H N E R, F.: Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forschung
16,5 0, (1950)
- B O H N E N K A M P, H.: Klinische Wsehr. I, 433, 1929
- G O L D E N B E R G, B.: Virchows Arch. 103, 88, 1886
- G R A U D J E A N, E.: Schweiz. Mid. Wsch. 8, (1950)
- H A J D U, I U N D
M.V. B E Z N A K : Schweiz. Med. Wsch.
30, 665, (1945)
- H O R T, W.: Virchow Arch. 320
- K R A K O W E R, C.A.
U N D H.E. H E I N O : Arch. of Path. 47, 475, (1949)
- K Ü L B S, F.: Dtsch. Med. Wschr. 41, (1912)
- L I N Z B A C H, A.J.: Virchows Arch. 318, 575, (1950)
Virchows Arch. 314, 534, (1947)
- N O W Y, H.:
F R I N G S, H.D.: Zeitschr. exper. Med.
W A L C H E R, H.: 131, 478, - 492 (1959)
T E N D E R I C H, L.:
- T A N G L, F.: Arch. path. Ona. 116, 432 (1889)

L e b e n s l a u f

Geboren am 13.3. 1929 in Los Angeles, California, U.S.A.

Elementary School in Hollywood, California

1949 bis 1952 an der University of California at Los Angeles

Beginn des Medizinstudiums 1953 in Göttingen

Physikum 1956 in Göttingen

Staatsexamen 1959 an der Universität zu München.

Es sei mir gestattet, dem Direktor der Medizinischen Poliklinik
der Universität München,

Herrn Professor Dr. W. S e i t z

für die Arbeitsmöglichkeiten in seinem Hause zu danken.

Mein besonderer Dank gilt

Herrn Privat-Dozent Dr. H. N o w y und

Herrn Dr. H.D. F r i n g s

